

**Merck Patent Gesellschaft
mit beschränkter Haftung
64271 Darmstadt**

Indol-Derivate

BEST AVAILABLE COPY

Indol-Derivate

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Indol-Derivate, Verfahren zu deren Herstellung und Verwendung der Verbindungen zur Herstellung von

5 Medikamenten zur Behandlung und Prophylaxe von Krankheiten, die mit der Serotonin-Wiederaufnahme und/oder Serotonin-Rezeptoren zusammenhängen (Serotonin, 5-Hydroxytryptamin, 5-HT).

Vom 5-HT-Rezeptor sind z.B. folgende Typen bekannt: 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B}, 5-HT_{2C}, 5-HT₃, 5-HT₄, 5-HT₆, 5-HT₇. Weiterhin findet man Subtypen wie beispielsweise 5-HT_{1D α} und 5-HT_{1D β} , die sich in Gewebespezifität, Wirkungsweise und weiteren Eigenschaften unterscheiden.

10 15 Aus der WO9951575 sind Indolderivate bekannt, die 5-HT_{1A}-Autorezeptoren und 5-HT-Transporter beeinflussen und zur Behandlung von Depressionen eingesetzt werden können.

20 Die DE19514567 beschreibt Piperazinylbenzofurane mit Wirkungen auf das Zentralnervensystem, die EP0655442 beschreibt Piperazinderivate mit Tachykinin-antagonistischer Wirkung.

25 Indolpiperazinderivate sind aus der EP0648767, US5532241, EP0407844, EP0376607, BE771285, GB1075156, GB118064, FR1551082 und aus der EP 0 736 525 bekannt. Diese Verbindungen stellen wirksame Serotonin-Wiederaufnahmehemmer und 5-HT_{1A}-Rezeptoragonisten dar.

30 Aus der WO9616056, WO9617842, WO9718202, WO9718203, WO9745432 und WO9719943 sind Indolpiperidin- und Indolpiperazinderivate bekannt, die wirksame 5-HT_{1D α} -Rezeptoragonisten darstellen. Die darin offenbarten Verbindungen werden aufgrund ihrer

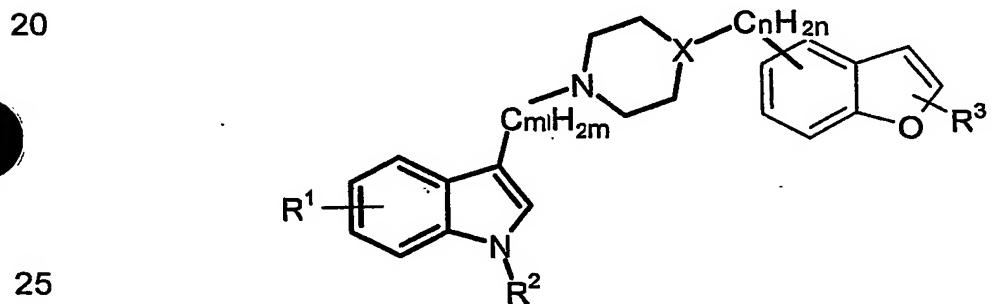
vasokonstriktorischen Wirkung zur Behandlung von Krankheiten in Zusammenhang mit Migräne verwendet.

Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen aufzufinden, 5 die zur Herstellung von Medikamenten verwendet werden können.

Es wurde gefunden, dass die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch unbedenklichen Säureadditionssalze bei guter Verträglichkeit wertvolle pharmakologische Eigenschaften aufweisen.

Überraschend wurde gefunden, dass die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I Wirkungen auf das Zentralnervensystem aufweisen. Sie wirken als selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, zeigen serotonin-agonistische und -antagonistische Eigenschaften und beeinflussen so die serotoninerge Transmission. Insbesondere zeigen sie 15 5-HT_{1A}-agonistische Wirkungen und eine Affinität zum Serotonin Rezeptor Subtyp 5-HT4.

Gegenstand der Erfindung sind deshalb Verbindungen der Formel I



X = N oder CH,

R¹, R³ = unabhängig voneinander H, OH, OA, CN, Hal, COR⁴ oder CH₂R⁴,

30 R² = H, ein gegebenenfalls durch Hal ein oder mehrfach substituiertes, lineares oder verzweigtes Alkyl mit 1-6 C-Atomen, Alkaryl, Alkheteroaryl, oder Heteroaryl,

$R^4 = OH, OA, NH_2, NHB$ oder NB_2 ,

A, B = unabhängig voneinander Alkyl mit 1-6 C-Atomen,

m = 2, 3, 4, 5 oder 6 und

n = 0, 1, 2, 3 oder 4

5 ist, sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze, Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

Hal bedeutet vorzugsweise F, Cl oder Br, aber auch I.

10 A und B sind unabhängig voneinander vorzugsweise unverzweigt und haben 1, 2, 3, 4, 5, oder 6 C-Atome.

Alkyl mit 1-6 C-Atomen bedeutet vorzugsweise Methyl, Ethyl, n-Propyl, weiterhin bevorzugt Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl oder tert.-Butyl,

15 aber auch n-Pentyl, neo-Pentyl, Isopentyl oder n-Hexyl.

Alkaryl bedeutet Alkyl mit 1-6 C-Atomen verbunden mit einem aromatischen Ringsystem aus 6 oder 10 Zentren wie z. B. Benzyl oder Phenethyl.

20 Alkheteraryl bedeutet Alkyl mit 1-6 C-Atomen verbunden mit einem aromatischen Heterocyclus aus 5, 6 oder 10 Zentren wie z. B. Pyridin-2-ylmethyl.

25 Heteraryl bedeutet ein monovalenter monocyclischer oder bicyclischer Heterocyclus mit 5-12 Ringatomen, der wenigstens einen aromatischen Ring aufweist, wobei 1, 2 oder 3 Ringatome ausgewählt sind unter N, O oder S. Heteraryl ist gegebenenfalls unabhängig voneinander mit 1-4 Substituenten substituiert; beispielsweise ausgewählt unter Alkyl,

30 Cycloalkyl, Cycloalkylalkyl, Hal, NO, CN, Alkoxy, NH_2 , Acylamino, Monoalkylamino, Dialkylamino, Halogenalkyl, Halogenalkoxy oder Heteroalkyl. Beispiele für Heteroaryle sind Pyridyl, Furanyl, Thienyl,

Thiazolyl, Isothiazolyl, Triazolyl, Imidazolyl, Isoxazolyl, Pyrrolyl, Pyrazolyl,
 Pyrazinyl, Pyrimidinyl, Benzofuranyl, Tetrahydrobenzofuranyl,
 Isobenzofuranyl, Benzothiazolyl, Benzoisothiazolyl, Benzotriazolyl, Indolyl,
 Isoindolyl, Benzoxazolyl, Chinolyl, Tetrahydrochinolyl, Isochinolyl,
 5 Benzoimidazolyl, Benzisoxazolyl, oder Benzothienyl oder Derivate davon.

Bevorzugt sind die Verbindungen der Formel I, worin

X = N,

R¹, R³ = unabhängig voneinander CN, COR⁴ oder CH₂R⁴,

10 R² = ein lineares oder verzweigtes Alkyl mit 1-6 C-Atomen, Alkaryl,
 Alkheteroaryl, oder Heteroaryl,

R⁴ = OH, NH₂, NHB oder NB₂,

A, B = unabhängig voneinander Alkyl mit 1-6 C-Atomen,

m = 4 und

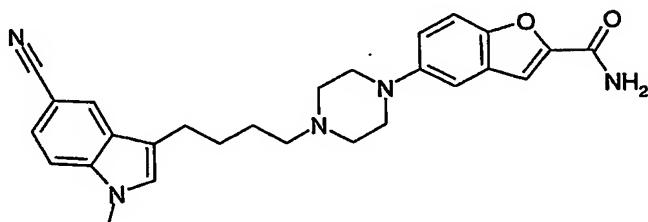
15 n = 0
 ist, sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze, Derivate, Solvate und
 Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

Besonders bevorzugt sind die Verbindungen

20 a) 5-{4-[4-(5-Cyano-1-ethyl-1H-indol-3-yl)-butyl]-piperazin-1-yl}-
 benzofuran-2-carbonsäureamid
 b) 5-{4-[4-(5-Cyano-1-isopropyl-1H-indol-3-yl)-butyl]-piperazin-1-yl}-
 benzofuran-2-carbonsäureamid
 c) 5-{4-[4-(1-Benzyl-5-cyano-1H-indol-3-yl)-butyl]-piperazin-1-yl}-
 benzofuran-2-carbonsäureamid
 d) 5-{4-[4-(5-Cyano-1-propyl-1H-indol-3-yl)-butyl]-piperazin-1-yl}-
 benzofuran-2-carbonsäureamid
 e) 5-{4-[4-(5-Cyano-1-pyridin-2-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-butyl]-piperazin-
 1-yl}-benzofuran-2-carbonsäureamid und
 f) 5-{4-[4-(5-Cyano-1-phenethyl-1H-indol-3-yl)-butyl]-piperazin-1-yl}-
 benzofuran-2-carbonsäureamid

und insbesondere die Verbindung 5-{4-[4-(5-Cyano-1-methyl-1H-indol-3-yl)-butyl]-piperazin-1-yl}-benzofuran-2-carbonsäureamid.

5



10

Erfindungsgemäß sind auch alle physiologisch unbedenklichen Salze, Derivate, Solvate und Stereoisomere dieser Verbindungen, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

15

Gegenstand der Erfindung sind auch die optisch aktiven Formen (Stereoisomeren), die Enantiomeren, die Racemate, die Diastereomeren sowie Hydrate und Solvate dieser Verbindungen.

20

Unter pharmazeutisch oder physiologisch unbedenklichen Derivaten versteht man z.B. Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen, als auch sogenannte Prodrug-Verbindungen. Unter Prodrug-Verbindungen versteht man mit z.B. Alkyl- oder Acylgruppen, Zuckern oder Oligopeptiden abgewandelte Verbindungen der Formel I, die im Organismus rasch zu den wirksamen erfindungsgemäßen Verbindungen gespalten oder freigesetzt werden. Hierzu gehören auch bioabbaubare Polymerderivate der erfindungsgemäßen Verbindungen, wie dies z.B. in Int. J. Pharm. 115 (1995), 61-67 beschrieben ist.

25

30

Als Säureadditionssalze kommen anorganische oder organische Salze aller physiologisch oder pharmakologisch unbedenklichen Säuren in Frage, beispielsweise Halogenide, insbesondere Hydrochloride oder Hydrobromide, Lactate, Sulfate, Citrate, Tartrate, Maleate, Fumarate, Oxalate, Acetate, Phosphate, Methylsulfonate oder p-Toluolsulfonate.

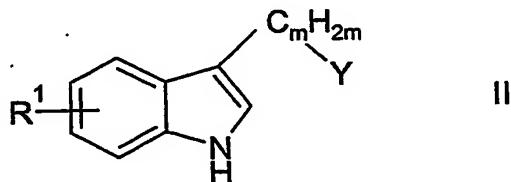
Unter Solvaten der Verbindungen der Formel I werden Anlagerungen von inerten Lösungsmittelmolekülen an die Verbindungen der Formel I verstanden, die sich aufgrund ihrer gegenseitigen Anziehungskraft ausbilden. Solvate sind beispielsweise Hydrate, wie Monohydrate oder Dihydrate oder Alkoholate, d.h. Additionsverbindungen mit Alkoholen wie beispielsweise mit Methanol oder Ethanol.

Gegenstand der Erfindung sind auch Mischungen der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I, z.B. Gemische zweier Diastereomere z.B. im Verhältnis 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 oder 1:1000. Besonders bevorzugt handelt es sich um Mischungen zweier stereoisomerer Verbindungen.

Gegenstand der Erfindung ist außerdem ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I, gekennzeichnet dadurch,

- a) dass man eine Verbindung der Formel II, worin R¹ und m die oben angegebenen Bedeutungen haben und Y ein Halogen, insbesondere Chlor, ist oder ein mit einer dem Fachmann bekannten Schutzgruppe versehener Alkohol ist,

25



30

mit einer Verbindung III umsetzt, worin R² die oben angegebenen Bedeutungen hat und Z eine dem Fachmann bekannte Abgangsgruppe darstellt, wie beispielsweise p-Tosyl, Trifluormethansulfonyl, Methansulfonyl, Benzolsulfonyl, Br, Cl oder I

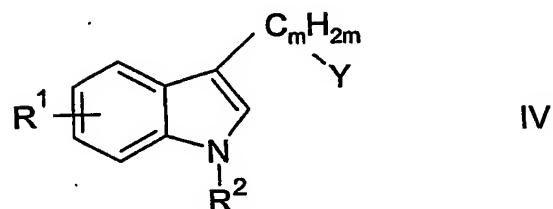
R^2-Z

III

und

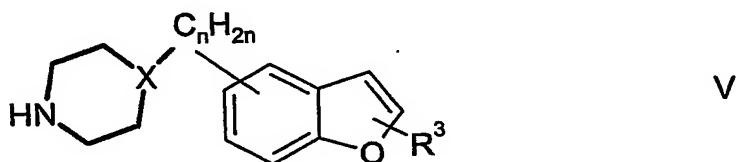
5

b) dass man die nach a) erhaltene Verbindung der Formel IV



mit einer Verbindung der Formel V oder einem Salz davon, worin R³, X und n die oben angegebenen Bedeutungen haben

15



20

in einem Lösungsmittel gegebenenfalls unter Basenzusatz bei der Siedetemperatur des Lösungsmittels umsetzt,
oder

25

c) dass man die Base einer Verbindung der Formel I durch Behandlung mit einer Säure in eines ihrer Salze überführt.

Es ist auch möglich die Reaktion jeweils stufenweise durchzuführen.

30

Die Ausgangsverbindungen der Formel II, III, VI und V sind in der Regel bekannt. Sind sie neu, so können sie nach an sich bekannten Methoden hergestellt werden.

Die Ausgangsstoffe können, falls erwünscht, auch *in situ* gebildet werden, so dass man sie aus dem Reaktionsgemisch nicht isoliert, sondern sofort weiter zu den Verbindungen der Formel I umsetzt.

5

Die Ausgangsstoffe können in Abwesenheit eines Lösungsmittels in einem verschlossenen Reaktionsgefäß oder einem Autoklav zusammengeführt (verschmolzen) werden. Es ist jedoch auch möglich, die Ausgangsstoffe in Anwesenheit eines inerten Lösungsmittels reagieren zu lassen.

10

Als inerte Lösungsmittel eignen sich z.B. Heptan, Hexan, Petrolether, Benzol, Toluol, Xylol, Trichlorethylen-, 1,2- Dichlorethantetra-chlorkohlenstoff, Chloroform oder Dichlormethan; Alkohole wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, n-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol; Ether wie

15

Diethylether, Diisopropylether (bevorzugt für die Substitution am Indolstickstoff), Tetrahydrofuran (THF) oder Dioxan; Glykolether wie Ethylenglykolmonomethyl- oder monoethylether (Methylglykol oder Ethylglykol), Ethylenglycoldimethyl-ether (Diglyme); Ketone wie Aceton oder Butanon; Amide wie Acetamid, Dimethylacetamid, N-Methylpyrrolidon

20

(NMP) oder Dimethylformamid (DMF); Nitrile wie Acetonitril; Ester wie Ethylacetat, Carbonsäuren oder Säureanhydride, wie z. B. wie Essigsäure oder Acetanhydrid, Nitroverbindungen wie Nitromethan oder Nitrobenzol, gegebenenfalls auch Gemische der genannten Lösungsmittel untereinander oder Gemische mit Wasser.

25

Die Reaktion kann auch in heterogener Phase ausgeführt werden, wobei vorzugsweise eine wässrige Phase und eine Benzol- oder Toluol-Phase verwendet werden. Hier kommt ein Phasentransfer-Katalysator zum Einsatz, wie beispielsweise Tetrabutylammoniumiodid und gegebenenfalls ein Acylierungskatalysator, wie beispielsweise Dimethylaminopyridin.

30

Die Menge des Lösungsmittels ist nicht kritisch, vorzugsweise können 10 g bis 500 g Lösungsmittel je g der umzusetzenden Verbindung der Formel I zugesetzt werden.

5 Vorteilhaft kann die Zugabe eines säurebindenden Mittels sein, z.B. ein Alkalimetall oder Erdalkalimetallhydroxid, -carbonat oder -bicarbonat oder andere Alkalimetall- oder Erdalkalimetallsalze schwacher Säuren, vorzugsweise ein Kalium-, Natrium- oder Calciumsalz, oder die Zugabe einer organischen Base, wie beispielsweise an Triethylamin, Dimethylamin, Pyridin oder Chinolin, oder ein Überschuss der Aminkomponente.

10 Geeignete Reaktionstemperaturen liegen bei Temperaturen von 10 bis 180°C, vorzugsweise bei 20 bis 150°C und ganz besonders bevorzugt bei 40 bis 100°C.

15 Bevorzugt wird bei einem Druck von 1 bis 200 bar und bei Temperaturen zwischen -80° und +150°C gearbeitet, besonders bevorzugt bei Raumtemperatur und Normaldruck. Vorzugsweise bei 1,5 bis 120 bar und insbesondere bei 2 bis 100 bar.

20 Bevorzugt wird bei einem pH-Wert von 6 bis 10 gearbeitet.

25 Die Dauer der Umsetzung hängt von den gewählten Reaktionsbedingungen ab. In der Regel beträgt die Reaktionsdauer 0.5 Stunden bis 10 Tage, vorzugsweise 1 bis 24 Stunden. Bei Verwendung einer Mikrowelle kann die Reaktionszeit auf Werte von 1 bis 60 Minuten reduziert werden.

30 Die Verbindungen der Formel I und auch die Ausgangsstoffe zu ihrer Herstellung werden im übrigen nach bekannten Methoden hergestellt, wie sie in der Literatur beschrieben sind (z. B. in Standardwerken wie Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart) so z.B. unter Reaktionsbedingungen, die für die genannten Umsetzungen

bekannt und geeignet sind. Dabei kann man auch von an sich bekannten, hier nicht näher beschriebenen Varianten Gebrauch machen.

Durch übliche Aufarbeitungsschritte wie z. B. Wasserzugabe zum

5 Reaktionsgemisch und Extraktion können die Verbindungen der Formel II nach Entfernung des Lösungsmittels erhalten werden. Es kann vorteilhaft sein, zur weiteren Reinigung des Produktes eine Destillation oder Kristallisation anzuschließen.

10 Eine Säure der Formel I kann mit einer Base in das dazugehörige Additionssalz überführt werden, beispielsweise durch Umsetzung äquivalenter Mengen der Säure und der Base in einem inerten Lösungsmittel wie Ethanol und einschließendes Eindampfen. Für diese Umsetzung kommen insbesondere Basen in Frage, die physiologisch

15 unbedenkliche Salze liefern. So kann die Säure der Formel I mit einer Base (z.B. Natrium- oder Kaliumhydroxid oder -carbonat) in das entsprechende Metall-, insbesondere Alkali- oder Erdalkalimetall- oder in das entsprechende Ammoniumsalz umgewandelt werden. Für diese Umsetzung kommen auch organische Basen in Frage, die physiologisch

20 unbedenkliche Salze liefern, wie z.B. Ethanolamin.

Andererseits kann eine Base der Formel I mit einer Säure in das zugehörige Säureadditionssalz überführt werden, beispielsweise durch Umsetzung äquivalenter Mengen der Base und der Säure in einem inerten

25 Lösungsmittel wie Ethanol und anschließendes Eindampfen. Für diese Umsetzung kommen insbesondere Säuren in Frage, die physiologisch unbedenkliche Salze liefern. So können anorganische Säuren verwendet werden, z.B. Schwefelsäure, Salpetersäure, Halogenwasserstoffsäuren wie Chlorwasserstoffsäure oder Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäuren wie Orthophosphorsäure, Sulfaminsäure, ferner organische Säuren, insbesondere aliphatische, alicyclische, araliphatische, aromatische oder heterocyclische, ein- oder mehrbasige Carbon-, Sulfon- oder

30

Schwefelsäuren, z.B. Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Pivalinsäure, Diethylessigsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Pimelinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Citronensäure, Gluconsäure, Ascorbinsäure, Nicotinsäure, 5 Isonicotinsäure, Methan- oder Ethansulfonsäure, Ehandisulfonsäure, 2-Hydroxysulfonsäure, Benzolsulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Naphthalinmom- und disulfonsäuren oder Laurylschwefelsäure. Salze mit physiologisch nicht unbedenklichen Säuren, z.B. Pikrate, können zur Isolierung und/oder Aufreinigung der Verbindungen der Formel I verwendet werden.

10

Es wurde gefunden, dass die Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch unbedenklichen Säureadditionssalze gut verträglich sind und wertvolle pharmakologische Eigenschaften besitzen, da sie besondere

15

Wirkungen auf das Zentralnervensystem zeigen. Insbesondere hemmen sie die 5-HT-Wiederaufnahme. Die Verbindungen weisen außerdem eine hohe Affinität zu dem 5-HT_X-Rezeptoren auf (bei 5-HT_X bedeutet X: 1A oder 4) und zeigen serotonin-agonistische und -antagonistische Eigenschaften.

Durch eine 5-HT-agonistische Wirkung und eine 5-HT-

20

Wiederaufnahmehemmung verbleibt Serotonin länger im synaptischen Spalt und die Serotonin-Wirkung wird verstärkt. Wirkstoffe mit derartigen Eigenschaften eignen sich deshalb insbesondere als Antidepressiva und Anxiolytika. Die Verbindungen der Formel I hemmen die Bindung von tritierten Serotoninliganden an hippocampale Rezeptoren (Cossery et al.,

25

European J. Pharmacol. 140 (1987), 143-155) und die synaptosomale Serotoninwiederaufnahme (Sherman et al., Life Sci. 23 (1978), 1863-1870).

30

Zum in-vitro Nachweis der 5-HT-Wiederaufnahmehemmung wird die synaptosomale Wiederaufnahmehemmung (Wong et al., Neuropsychopharmacology 8 (1993), 22-33) und der p-Chloramphetamineantagonismus (Fuller et al. J. Pharmacol. Exp. Ther. 212 (1980), 115-119) gemessen. Die Serotonin-Wiederaufnahmehemmung kann darüber hinaus auch mithilfe

der Waldmeier-Methode ex-vivo im Hirngewebe der Maus untersucht werden (European J. Pharmacol. 1977, 46, 387-92), sowie durch die von DiChiara beschriebene Mikrodialyse (Trends in Pharmacol. Sci., 11 (1990), 116-121). Dazu wird eine physiologische Lösung durch einen in ein Rattenhirn implantierten Mikrodialyse-Behälter perfundiert. Die Lösung nimmt dabei die im Gehirn freigesetzten Neurotransmitter auf und wird nachfolgend analysiert. So ist der 5-HT-Gehalt in der Lösung nach Perfusion zur im Gehirn freigesetzten Menge proportional und er steigt beispielsweise nach Gabe eines 5-HT-Wiederaufnahmehemmerns an (Gardier et al., Fundam. Clin. Pharmacol., 10 (1996), 16-27).

Die 5-HT_{1A}-agonistische Wirkung kann man in-vitro beispielsweise mithilfe des (Serotonin-) Bindungstests messen, wie von Matzen et al. (J. Med. Chem., 43 (2000), 1149-57) beschrieben, insbesondere auf Seite 1156 mit Verweis auf Eur. J. Pharmacol., 140 (1987), 143-155. Darüber hinaus kann die 5-HT_{1A}-agonistische Wirkung mithilfe des von Newman-Tancredi et al. (Eur. J. Pharmacol. 307 (1996), 107-11) beschriebenen GTPgammaS-Tests gemessen werden.

Weiterhin können nach Gabe der Verbindungen der Formel I Veränderungen der DOPA-Akkumulation im Striatum und der 5-HT-Akkumulation im N. raphe auftreten (Seyfried et al., Europ. J. Pharmacol. 160 (1989), 31-41). Außerdem können analgetische und blutdrucksenkende Wirkungen auftreten. So wird bei katherertragenden wachen, spontan hypertonen Ratten (Methode vergl. Weeks and Jones, Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 104 (1960), 646-648) der direkt gemessene Blutdruck nach peroraler Gabe der Verbindungen gesenkt. Verbindungen der Formel I eignen sich deshalb auch zur Prophylaxe und Behandlung der Folgen cerebraler Infarktgeschehen (Apoplexia cerebri) wie Schlaganfall und cerebraler Ischämien.

Gegenstand der Erfindung ist insbesondere die Verwendung der Verbindungen der Formel I sowie ihrer physiologisch unbedenklichen Salze, Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen als Serotonin-Rezeptor-Liganden und/oder zur Serotonin-Wiederaufnahmehemmung. Erfindungsgemäß ist insbesondere die Verwendung der Verbindungen der Formel I als 5-HT_{1A}-Agonisten und als Inhibitoren der 5-HT-Wiederaufnahme.

Gegenstand der Erfindung ist somit insbesondere auch die Verwendung von Verbindungen der Formel I und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze, Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Krankheiten, insbesondere von Krankheiten, die mit dem Serotonin-Rezeptor und/oder der Serotonin-Wiederaufnahme in Zusammenhang stehen.

Erfindungsgemäße Verbindungen der Formel I können aufgrund ihrer Molekülstruktur chiral sein und können dementsprechend in verschiedenen enantiomeren Formen auftreten. Sie können daher in racemischer oder in optisch aktiver Form vorliegen. Da sich die pharmazeutische Wirksamkeit der Racemate bzw. der Stereoisomere der erfindungsgemäßen Verbindungen unterscheiden kann, kann es wünschenswert sein, die Enantiomere zu verwenden. In diesem Fällen kann das Endprodukt oder aber bereits die Zwischenprodukte in enantiomere Verbindungen, durch dem Fachmann bekannte chemische oder physikalische Maßnahmen, aufgetrennt oder bereits als solche bei der Synthese eingesetzt werden.

Da Verbindungen der Formel I die Serotonin-Wiederaufnahme hemmen und gleichzeitig 5-HT_{1A}-agonistische Eigenschaften aufweisen, eignen sie sich insbesondere als Antidepressiva und Anxiolytika.

Gegenstand der Erfindung ist deshalb auch die Verwendung von Verbindungen der Formel I und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze, Derivate, Solvate, und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen zur Herstellung eines Medikaments als

5 Anxiolytikum, Antidepressivum, Neuroleptikum und/oder Antihypertonikum und/oder zur positiven Beeinflussung von Zwangsverhalten (OCD), Schlafstörungen, tardiver Dyskinesien, Lernstörungen, altersabhängiger Erinnerungsstörungen, Essstörungen wie Bulimie oder IBS und/oder Sexualfunktionsstörungen. Besonders bevorzugt ist die Verwendung zur 10 Herstellung eines Medikaments als Antidepressivum. Verbindungen der Formel I können weiterhin und auch als Zwischenprodukte zur Herstellung anderer Arzneimittelwirkstoffe verwendet werden.

15 Die Verbindungen der Formel I eignen sich sowohl in der Veterinär- als auch in der Humanmedizin zur Behandlung von Funktionsstörungen des Zentralnervensystems sowie von Entzündungen.

Gegenstand der Erfindung ist somit die Verwendung von Verbindungen der Formel I und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze, Derivate, 20 Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Psychosen, Schizophrenie, schizoaffektiver Psychose, Cyclothymie, Epilepsien, Krämpfen, Depression (Subtypen schwerer Depression und cyclothymische Depression), krankhaften Angstzuständen (Subtypen von 25 Panikattacken mit oder ohne Agoraphobie), Übererregung, Hyperaktivität, Stresserkrankungen, posttraumatischen Stressstörungen, Schlafstörungen, Narkolepsie, zyklische manisch depressive Erkrankung, Aufmerksamkeitsstörungen bei Kindern und Jugendlichen, tiefgreifenden 30 Entwicklungsstörungen und Störungen des Sozialverhaltens mit geistiger Retardierung, Zwangserkrankungen im engeren (OCD) und weiteren Sinne (OCSD), Suchterkrankungen, Störungen in der Nahrungsaufnahme oder Essstörungen, beispielsweise Bulimie, Übergewicht oder Anorexia nervosa,

insbesondere Irritable Bowl Syndrom (IBS), Fibromyalgie, sowie psychiatrischen Symptomen im Rahmen der Altersdemenz und der Demenz vom Alzheimer-Typ, kognitiven Leistungsstörungen (Lern- und Erinnerungsstörungen), insbesondere altersabhängiger

5 Erinnerungsstörungen, Demenz, tardiven Dyskinesien, neurodegenerativen Erkrankungen, wie Parkinsonsche Krankheit, Morbus Alzheimer, Huntington-Krankheit, Lathyrismus, amyotropher Lateralsklerose, Lewy Körperchen Demenz, Tourette Syndrom, sexuellen Funktionsstörungen, prämenstruem Syndrom, Akromegalie, Hypogonadismus, sekundärer

10 Amenorrhoe, unerwünschter puerperaler Laktation, extrapyramidaler Bewegungserkrankungen, zur Behandlung von Nebenwirkungen, die bei der Behandlung von extrapyramidalen Bewegungserkrankungen mit konventionellen Anti-Parkinson-Medikamenten auftreten und von extrapyramidalen Symptomen (EPS), Spannungszuständen,

15 Nebenwirkungen der Hypertoniebehandlung, die durch Neuroleptika (z.B. mit α -Methyldopa) induziert werden oder zur Prophylaxe, Behandlung und Kontrolle von cerebralen Infarktgeschehen (Apoplexia cerebri), wie Schlaganfall und cerebraler Ischämien oder zur Behandlung von Schmerz, insbesondere chronischer Schmerz, Migräne, ZNS-Trauma, Hypoglykämie,

20 Asthma, Glaukom, Zytomegalie und zur Behandlung von anderen degenerativen Retinaerkrankungen, Inkontinenz, Tinnitus, oder zur Behandlung von durch Aminoglycosid-Antibiotika induziertem Verlust des Gehörs.

25 Insbesondere sind sie jedoch geeignet als Arzneimittelwirkstoffe für Anxiolytika, Antidepressiva, Antipsychotika, Neuroleptika, Antihypertonika und/oder zur positiven Beeinflussung von Zwangsverhalten (OCD), Schlafstörungen, tardiver Dyskinesien, Lernstörungen, altersabhängiger Erinnerungsstörungen, Eßstörungen wie Bulimie oder IBS und/oder

30 Sexualfunktionsstörungen.

Die Verbindungen der Formel I können zur Herstellung pharmazeutischer Zubereitungen verwendet werden, insbesondere auf nicht-chemischem Wege. Hierbei werden sie zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen und/oder halbflüssigen Träger- oder Hilfsstoff und gegebenenfalls 5 in Kombination mit einem oder mehreren weiteren Wirkstoff(en) in eine geeignete Dosierungsform gebracht.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind deshalb pharmazeutische Zubereitungen, enthaltend wenigstens eine Verbindung der Formel I 10 und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze, Derivate, Solvate, und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen. Gegenstand der Erfindung sind insbesondere auch solche 15 pharmazeutische Zubereitungen, die weitere Träger- und/oder Hilfsstoffe enthalten, sowie auch solche pharmazeutische Zubereitungen, die wenigstens einen weiteren Arzneimittelwirkstoff enthalten.

Gegenstand der Erfindung ist insbesondere auch ein Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Zubereitung, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel I und/oder eines ihrer physiologisch 20 unbedenklichen Salze, Derivate, Solvate, und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen zusammen mit einem festen, flüssigen oder halbflüssigen Träger- oder Hilfsstoff und gegebenenfalls mit einem weiteren Arzneimittelwirkstoff in eine geeignete Dosierungsform bringt.

25 Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zubereitungen können als Arzneimittel in der Human- oder Veterinärmedizin verwendet werden.

Als Trägersubstanzen kommen organische oder anorganische Stoffe in 30 Frage, die sich für die enterale (z.B. orale), parenterale oder topische Applikation eignen und mit den neuen Verbindungen nicht reagieren, beispielsweise Wasser, pflanzliche Öle (wie Sonnenblumenöl oder

Lebertran), Benzylalkohole, Polyethylenglykole, Gelatine, Kohlehydrate wie Laktose oder Stärke, Magnesiumstearat, Talk, Lanolin oder Vaseline.

Welche Hilfsstoffe für die gewünschte Arzneimittelformulierung geeignet sind, ist dem Fachmann auf Grund seines Fachwissens geläufig. Neben

5 Lösungsmitteln z.B. Wasser, physiologische Kochsalzlösung oder Alkohole wie z.B. Ethanol, Propanol oder Glycerin, Zuckerlösungen wie Glucose oder Mannitlösungen oder eine Mischung der genannten Lösungsmittel, Gelbildnern, Tablettenhilfsstoffen und anderen Wirkstoffträgern können beispielsweise Gleitmittel, Stabilisatoren und/oder Netzmittel, Emulgatoren, 10 Salze zur Beeinflussung des osmotischen Druckes, Antioxidantien, Dispergiermittel, Entschäumer, Puffersubstanzen, Geschmacks- und/oder Aromastoffe bzw. Geschmackskorrigentien, Konservierungsmittel, Lösungsvermittler oder Farbstoffe verwendet werden. Falls erwünscht, können erfindungsgemäße Zubereitungen oder Medikamente einen oder 15 mehrere weitere Wirkstoffe enthalten, beispielsweise ein oder mehrere Vitamine.

Gegenstand der Erfindung ist auch ein Set (Kit) bestehend aus getrennten Packungen von

20 a) einer wirksamen Menge einer Verbindung der Formel I und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze, Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen und
b) einer wirksamen Menge eines weiteren Arzneimittelwirkstoffs.

25 Das Set enthält geeignete Behälter, wie Schachteln oder Kartons, individuelle Flaschen, Beutel oder Ampullen. Das Set kann z.B. separate Ampullen enthalten, in denen jeweils eine wirksame Menge einer Verbindung der Formel I und/oder ihrer pharmazeutische unbedenklichen Derivate, Solvate, Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen 30 Verhältnissen, und eine wirksame Menge eines weiteren Arzneimittelwirkstoffs gelöst oder in lyophilisierter Form vorliegt.

Zur enteralen Applikation (oral oder rektal) dienen insbesondere Tabletten, Dragees, Kapseln, Sirupe, Säfte, Tropfen oder Suppositorien, zur parenteralen Applikation (subkutan oder intravenös) Lösungen,

5 vorzugsweise ölige oder wässrige Lösungen, ferner Suspensionen, Emulsionen oder Implantate, für die topische Anwendung Salben, Creme, Pasten, Lotionen, Gele, Sprays, Schäume, Aerosole, Lösungen (z.B. Lösungen in Alkoholen wie Ethanol oder Isopropanol, Acetonitril, DMF, Dimethylacetamid, 1,2-Propandiol oder deren Gemischen untereinander und/oder mit Wasser) oder Puder. Insbesondere für topische Anwendungen kommen auch liposomale Zubereitungen in Betracht.

10 Die Verbindungen und/oder deren physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate können auch lyophilisiert und die erhaltenen Lyophilisate beispielsweise zur Herstellung von Injektionspräparaten verwendet werden.

15 Sie können ferner als Nasensprays verabreicht werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können an Menschen oder Tiere, insbesondere Säugetiere, wie Affen, Hunde, Katzen, Ratten oder Mäuse verabreicht werden und bei der therapeutischen Behandlung des

20 menschlichen oder des tierischen Körpers sowie bei der Bekämpfung der oben aufgeführten Krankheiten verwendet werden. Sie können weiterhin als Diagnostika oder als Reagenzien Verwendung finden.

25 Bei Verwendung von erfindungsgemäßen Zubereitungen oder Medikamenten werden die erfindungsgemäßen Verbindungen und/oder dessen physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate in der Regel analog zu bekannten, käuflich erhältlichen Zubereitungen oder Präparaten verwendet, vorzugsweise in Dosierungen zwischen 0,1 und 500 mg, insbesondere 5 und 300 mg pro Anwendungseinheit. Die tägliche

30 Dosierung liegt vorzugsweise zwischen 0,001 und 250 mg/kg, insbesondere 0,01 und 100 mg/kg Körpergewicht. Die Zubereitung kann einmal oder mehrmals pro Tag verabreicht werden, z.B. zwei-, drei- oder viermal

am Tag. Jedoch hängt die individuelle Dosierung für einen Patienten von einer großen Zahl individueller Faktoren ab, wie beispielsweise von der Wirksamkeit der jeweils verwendeten Verbindung, vom Alter, Körpergewicht, allgemeinen Gesundheitszustand, Geschlecht, Ernährung, vom Verabreichungszeitpunkt und -weg, von der Ausscheidungsrate, von der Kombination mit anderen Arzneimitteln und von der Schwere und Dauer der jeweiligen Erkrankung. Die orale Applikation ist bevorzugt.

Ein Maß für die Aufnahme eines Arzneimittelwirkstoffs in einen Organismus ist seine Bioverfügbarkeit. Wird der Arzneimittelwirkstoff in Form einer Injektionslösung dem Organismus intravennös zugeführt, so liegt seine absolute Bioverfügbarkeit, d.h. der Anteil des Pharmakons, der unverändert im systemischen Blut, d.h. in den großen Kreislauf gelangt, bei 100%.

Bei oraler Gabe eines therapeutischen Wirkstoffs liegt der Wirkstoff in der Regel als Feststoff in der Formulierung vor und muss sich daher zuerst auflösen, damit er die Eintrittsbarrieren, beispielsweise den Gastrointestinaltrakt, die Mundschleimhaut, nasale Membranen oder die Haut, insbesondere das Stratum corneum, überwinden kann bzw. vom Körper resorbiert werden kann. Daten zur Pharmakokinetik, d.h. zur Bioverfügbarkeit können analog zu der Methode von J. Shaffer et al., J. Pharm. Sciences, 88 (1999), 313-318 erhalten werden.

Auch ohne weitere Ausführungsformen wird davon ausgegangen, dass ein Fachmann die obige Beschreibung im weitesten Umfang nutzen kann. Die bevorzugten Ausführungsformen sind deshalb lediglich als beschreibende, keineswegs aber als in irgendeiner Weise limitierende Offenbarung aufzufassen.

Die folgenden Beispiele sollen somit die Erfindung erläutern, ohne sie zu begrenzen. Sofern nichts anderes angegeben ist, bedeuten Prozentangaben Gewichtsprozent. Alle Temperaturen sind in Grad Celsius angegeben. "Übliche Aufarbeitung": Man gibt, falls erforderlich, Wasser hinzu, stellt, falls erforderlich, je nach Konstitution des Endprodukts auf pH-

Werte zwischen 2 und 10 ein, extrahiert mit Ethylacetat oder Dichlormethan, trennt ab, trocknet die organische Phase über Natriumsulfat, filtriert, dampft ein und reinigt durch Chromatographie an Kieselgel und /oder durch Kristallisation.

5 Rf-Werte an Kieselgel;
Massenspektrometrie: EI (Elektronenstoßionisation): M^+

FAB (Fast Atom Bombardment): $(M+H)^+$

THF (Tetrahydrofuran), NMP (N-Methylpyrrolidon), DMSO
(Dimethylsulfoxid), EE (Ethylacetat), MeOH (Methanol), DC
(Dünnschichtchromatographie)

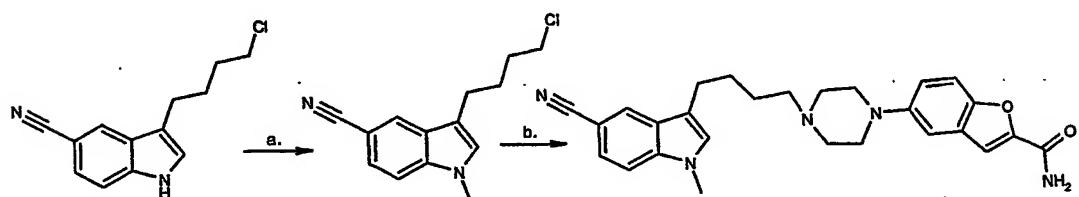
10 Die folgenden Substanzen wurden synthetisiert und charakterisiert. Die Herstellung und Charakterisierung der Substanzen ist jedoch auch auf anderen Wegen für den Fachmann durchführbar.

15

Beispiel 1:

20 Synthese von 5-{4-[4-(5-Cyano-1-methyl-1H-indol-3-yl)-butyl]-piperazin-1-yl}-benzofuran-2-carbonsäureamid

25



30

a.: Es werden 0,8 g (20 mmol) NaH in 20 ml THF suspendiert und bei Raumtemperatur eine Lösung von 4,6 g (20 mmol) 3-(4-Chloro-butyl)-1H-indol-5-carbonitril in 50 ml THF zugetropft. Die gelbe Lösung wird 30 Minuten nachgerührt und dann eine Lösung von 1,2 ml (20 mmol) Iodmethan in 30 ml THF zugetropft. Die gelbe Lösung wird 1 h bei

Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird die Reaktionslösung eingeengt und der Rückstand mit Ethylacetat und Wasser ausgeschüttelt.

Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Man erhält 5,4 g ölichen Rückstand, welcher mit

5 15 ml Diethylether und 5 ml Petrolether kristallisiert, abgesaugt und mit wenig Diethylether gewaschen wird. Nach dem Trocknen an Luft erhält man 3,2 g grobe hellgelbe Kristalle $[M+H^+]$ ESI-MS 457.

b.: 540 mg (2,2 mmol) des nach a. erhaltenen Indols werden zusammen mit 10 490 mg (2 mmol) 5-Piperazin-1-yl-benzofuran-2-carbonsäureamid und 0,9 ml Triethylamin in 5 ml NMP suspendiert und erhitzt. Die entstandene Lösung wird zweimal 4 Stunden bei 120°C Badtemperatur gerührt und über 10 Stunden auf Raumtemperatur abgekühlt.

Das Reaktionsgemisch wird in 100 ml Wasser eingerührt. Dabei fallen feine

15 Kristalle aus. Diese werden abgesaugt, mit Wasser gewaschen und über Nacht an der Luft getrocknet. Die resultierenden 0,9 g hellbraune Kristalle werden schließlich chromatographisch zu 0,8 g heller Kristalle aufgereinigt. Diese werden in Aceton heiß gelöst und mit einem Milliliter ethanolischer HCl versetzt. Es fallen sofort weiße Kristalle aus. Diese werden nochmals 20 heiß verrührt, abgesaugt und mit Aceton gewaschen.

Berechnet C=61,4 H=5,9 N=13,2 Cl=13,4

Gefunden C=60,7 H=6,0 N=13,1 Cl=12,7

Berechnet auf Dihydrochlorid

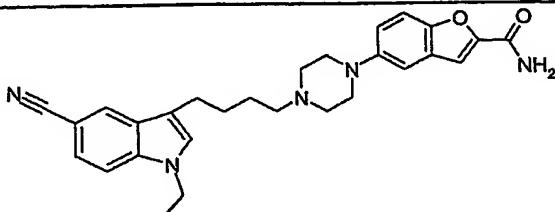
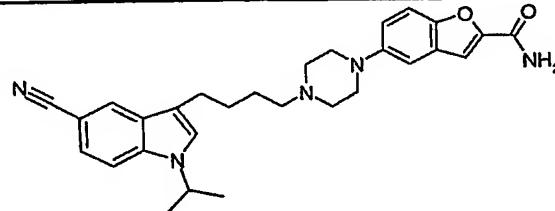
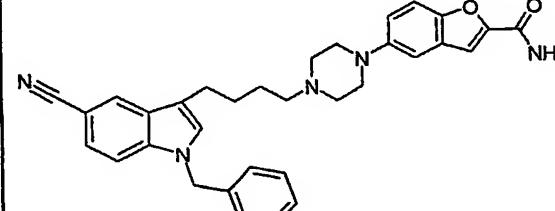
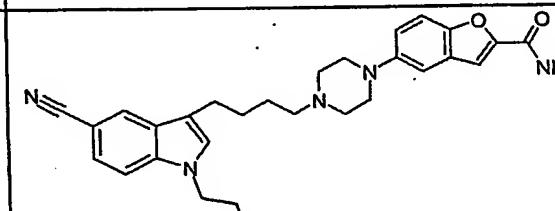
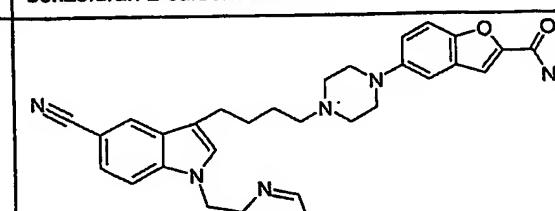
25

Beispiel 2:

Analog Beispiel 1 werden u.a. folgenden Produkte hergestellt:

30

Nr.	Struktur	$[M+H]^+$
-----	----------	-----------

		(ESI-MS)
5	1  5-{4-[4-(5-Cyano-1-ethyl-1H-Indol-3-yl)-butyl]-piperazin-1-yl}-benzofuran-2-carbonsäureamid	471
10	2  5-{4-[4-(5-Cyano-1-isopropyl-1H-Indol-3-yl)-butyl]-piperazin-1-yl}-benzofuran-2-carbonsäureamid	485
15	3  5-{4-[4-(1-Benzyl-5-cyano-1H-Indol-3-yl)-butyl]-piperazin-1-yl}-benzofuran-2-carbonsäureamid	533
20	4  5-{4-[4-(5-Cyano-1-propyl-1H-Indol-3-yl)-butyl]-piperazin-1-yl}-benzofuran-2-carbonsäureamid	485
25	5  5-{4-[4-(5-Cyano-1-pyridin-2-ylmethyl-1H-Indol-3-yl)-butyl]-piperazin-1-yl}-benzofuran-2-carbonsäureamid	534

	piperazin-1-yl)-benzofuran-2-carbonsäureamid	
5	<p>6</p> <p>Cyano-1-phenethyl-1H-indol-3-yl-butyl]-piperazin-1-yl]-benzofuran-2-carbonsäureamid</p>	547

10

Beispiel 3: Ergebnisse der Rezeptorbindungstests

Eine Vielzahl der synthetisierten Verbindungen besitzt nanomolare Affinität zu den 5-HT_{1A}-Rezeptoren, sowie eine nanomolare Wiederaufnahmehemmung von Serotonin.

15

5-{4-[4-(5-Cyano-1-methyl-1H-indol-3-yl)-butyl]-piperazin-1-yl}-benzofuran-2-carbonsäureamid (siehe Beispiel 1)

20

SSRI	2.6 nmol/l (IC50)
5HT _{1A}	96 nmol/l (IC50)
5HT ₄	21 nmol/l (IC50)

25

Beispiel 4: Injektionsgläser

Eine Lösung von 100 g einer Verbindung der Formel I und 5 g Dinatriumhydrogenphosphat wird in 3 l zweifach destilliertem Wasser mit 2 n Salzsäure auf pH 6,5 eingestellt, steril filtriert, in Injektionsgläser abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jedes Injektionsglas enthält 5 mg einer Verbindung der Formel I.

30

Beispiel 5: Suppositorien

Man schmilzt ein Gemisch von 20 g einer Verbindung der Formel I mit 100 g Sojalecithin und 1400 g Kakaobutter, gießt in Formen und lässt erkalten.

5 Jedes Suppositorium enthält 20 mg einer Verbindung der Formel I.

Beispiel 6: Lösung

10 Man bereitet eine Lösung aus 1 g einer Verbindung der Formel I, 9,38 g

$\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$, 28,48 g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$ und 0,1 g

Benzalkoniumchlorid in 940 ml zweifach destilliertem Wasser. Man stellt auf pH 6,8 ein, füllt auf 1 l auf und sterilisiert durch Bestrahlung. Diese Lösung kann in Form von Augentropfen verwendet werden.

15

Beispiel 7: Salbe

Man mischt 500 mg einer Verbindung der Formel I mit 99,5 g Vaseline

20 unter aseptischen Bedingungen.

Beispiel 8: Tabletten

25 Ein Gemisch von 1 kg einer Verbindung der Formel I, 4 kg Lactose, 1,2 kg Kartoffelstärke, 0,2 kg Talk und 0,1 kg Magnesiumstearat wird in üblicher Weise zu Tabletten verpresst, derart, dass jede Tablette 10 mg einer Verbindung der Formel I enthält.

30

Beispiel 9: Dragees

Analog Beispiel E werden Tabletten gepreßt, die anschließend in üblicher Weise mit einem Überzug aus Saccharose, Kartoffelstärke, Talk, Tragant und Farbstoff überzogen werden.

5

Beispiel 10: Kapseln

2 kg einer Verbindung der Formel I werden in üblicher Weise in Hartgelatinekapseln gefüllt, so dass jede Kapsel 20 mg einer Verbindung der Formel I enthält.

10

Beispiel 11: Ampullen

15 Eine Lösung von 1 kg einer Verbindung der Formel I in 60 l zweifach destilliertem Wasser wird steril filtriert, in Ampullen abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jede Ampulle enthält 10 mg einer Verbindung der Formel I.

20

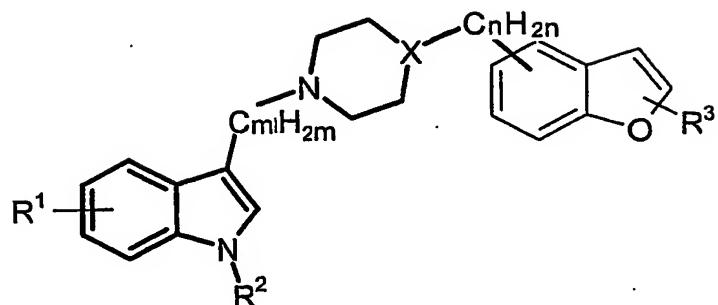
25

30

Ansprüche

1. Verbindungen der Formel I

5



10

X = N oder CH,

R¹, R³ = unabhängig voneinander H, OH, OA, CN, Hal, COR⁴ oder CH₂R⁴,

15 R² = H, ein gegebenenfalls durch Hal ein oder mehrfach substituiertes, lineares oder verzweigtes Alkyl mit 1-6 C-Atomen, Alkaryl, Alkheteroaryl, oder Heteroaryl,

R⁴ = OH, OA, NH₂, NHB oder NB₂,

A, B = unabhängig voneinander Alkyl mit 1-6 C-Atomen,

20 m = 2, 3, 4, 5 oder 6 und

n = 0, 1, 2, 3 oder 4

ist, sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze, Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

25

2. Verbindungen nach Anspruch 1, worin

X = N,

R¹, R³ = unabhängig voneinander CN, COR⁴ oder CH₂R⁴,

R² = ein lineares oder verzweigtes Alkyl mit 1-6 C-Atomen, Alkaryl, Alkheteroaryl, oder Heteroaryl,

R⁴ = OH, NH₂, NHB oder NB₂,

30

A, B = unabhängig voneinander Alkyl mit 1-6 C-Atomen,

m = 4 und

n = 0

ist, sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze, Derivate, Solvate
5 und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen
Verhältnissen.

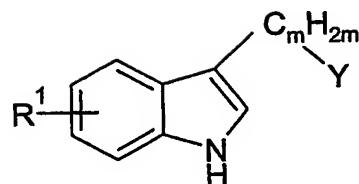
3. Verbindungen nach Anspruch 1 oder 2

- 10 a) 5-{4-[4-(5-Cyano-1-methyl-1H-indol-3-yl)-butyl]-piperazin-1-yl}-
benzofuran-2-carbonsäureamid
- b) 5-{4-[4-(5-Cyano-1-ethyl-1H-indol-3-yl)-butyl]-piperazin-1-yl}-
benzofuran-2-carbonsäureamid
- c) 5-{4-[4-(5-Cyano-1-isopropyl-1H-indol-3-yl)-butyl]-piperazin-1-yl}-
benzofuran-2-carbonsäureamid
- 15 d) 5-{4-[4-(1-Benzyl-5-cyano-1H-indol-3-yl)-butyl]-piperazin-1-yl}-
benzofuran-2-carbonsäureamid
- e) 5-{4-[4-(5-Cyano-1-propyl-1H-indol-3-yl)-butyl]-piperazin-1-yl}-
benzofuran-2-carbonsäureamid
- f) 5-{4-[4-(5-Cyano-1-pyridin-2-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-butyl]-
20 piperazin-1-yl}-benzofuran-2-carbonsäureamid
- g) 5-{4-[4-(5-Cyano-1-phenethyl-1H-indol-3-yl)-butyl]-piperazin-1-yl}-
benzofuran-2-carbonsäureamid

4. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I,
25 gekennzeichnet dadurch, dass man

- 30 a) eine Verbindung der Formel II, worin R¹ und m die in Anspruch 1
angegebenen Bedeutungen haben und Y ein Halogen ist oder ein
mit einer dem Fachmann bekannten Schutzgruppe versehener
Alkohol ist,

- 28 -

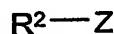


II

5

mit einer Verbindung der Formel III umgesetzt, worin R² die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen hat und Z eine dem Fachmann bekannte Abgangsgruppe darstellt, wie beispielsweise p-Tosyl, Trifluormethansulfonyl, Methansulfonyl, Benzolsulfonyl, Br, Cl oder I

10



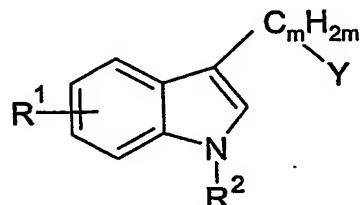
III

15

und

b) dass man die nach a) erhaltene Verbindung der Formel IV.

20

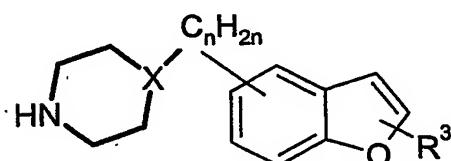


IV

25

mit einer Verbindung der Formel V oder einem Salz davon, worin R³, X und n die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben

30



V

in einem Lösungsmittel gegebenenfalls unter Basenzusatz bei der Siedetemperatur des Lösungsmittels umsetzt,
oder

5 c) dass man die Base einer Verbindung der Formel I durch Behandlung mit einer Säure in eines ihrer Salze überführt.

10 5. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 3 sowie ihre physiologisch unbedenklichen Salze, Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen als Serotonin-Rezeptor-Liganden und/oder zur Serotonin-Wiederaufnahmehemmung.

15 6. Pharmazeutische Zubereitung, enthaltend wenigstens eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3 und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze, Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

20 7. Pharmazeutische Zubereitung, nach Anspruch 6 enthaltend weitere Träger- und/oder Hilfsstoffe.

25 8. Pharmazeutische Zubereitung, enthaltend wenigstens eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3 und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze, Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen sowie wenigstens einen weiteren Arzneimittelwirkstoff.

30 9. Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Zubereitung, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3 und/oder eines ihrer physiologisch unbedenklichen Salze, Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen zusammen mit einem festen,

flüssigen oder halbflüssigen Träger- oder Hilfsstoff in eine geeignete Dosierungsform bringt.

10. Verwendung von Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 3 und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze, Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Krankheiten.

10 11. Verwendung von Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 3 und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze, Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Krankheiten, die mit dem Serotonin-Rezeptor und/oder der Serotonin-Wiederaufnahme in Zusammenhang stehen.

15 12. Verwendung von Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 3 und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze, Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen zur Herstellung eines Medikaments als Anxiolytikum, Antidepressivum, Neuroleptikum und/oder Antihypertonikum und/oder zur positiven Beeinflussung von Zwangsvorhaben (OCD), Schlafstörungen, tardiver Dyskinesien, Lernstörungen, altersabhängiger Erinnerungsstörungen, Essstörungen wie Bulimie oder IBS und/oder Sexualfunktionsstörungen.

20 25 13. Verwendung von Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 3 und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze, Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Psychosen, Schizophrenie, schizoaffektiver Psychose, Cyclothymie, Epilepsien, Krämpfen, Depression (Subtypen schwerer Depression und

30

cyclothymische Depression), krankhaften Angstzuständen (Subtypen von Panikattacken mit oder ohne Agoraphobie), Übererregung, Hyperaktivität, Stresserkrankungen, posttraumatischen Stressstörungen, Schlafstörungen, Narkolepsie, zyklische manisch depressive Erkrankung, Aufmerksamkeitsstörungen bei Kindern und Jugendlichen, tiefgreifenden Entwicklungsstörungen und Störungen des Sozialverhaltens mit geistiger Retardierung, Zwangserkrankungen im engeren (OCD) und weiteren Sinne (OCSD), Suchterkrankungen, Störungen in der Nahrungsaufnahme oder Eßstörungen, beispielsweise Bulimie, Übergewicht oder Anorexia nervosa, insbesondere Irritable Bowl Syndrom (IBS), Fibromyalgie, sowie psychiatrischen Symptomen im Rahmen der Altersdemenz und der Demenz vom Alzheimer-Typ, kognitiven Leistungsstörungen (Lern- und Erinnerungsstörungen), insbesondere altersabhängiger Erinnerungsstörungen, Demenz, tardiven Dyskinesien, neurodegenerativen Erkrankungen, wie Parkinsonsche Krankheit, Morbus Alzheimer, Huntington-Krankheit, Lathyrismus, amyotropher Lateralsklerose, Lewy Körperchen Demenz, Tourette Syndrom, sexuellen Funktionsstörungen, prämenstruellem Syndrom, Akromegalie, Hypogonadismus, sekundärer Amenorrhoe, unerwünschter puerperaler Laktation, extrapyramidaler Bewegungserkrankungen, zur Behandlung von Nebenwirkungen, die bei der Behandlung von extrapyramidalen Bewegungserkrankungen mit konventionellen Anti-Parkinson-Medikamenten auftreten und von extrapyramidalen Symptomen (EPS), Spannungszuständen,

Nebenwirkungen der Hypertoniebehandlung, die durch Neuroleptika (z.B. mit α -Methyldopa) induziert werden oder zur Prophylaxe, Behandlung und Kontrolle von cerebralen Infarktgeschehen (Apoplexia cerebri), wie Schlaganfall und cerebraler Ischämien oder zur Behandlung von Schmerz, insbesondere chronischer Schmerz, Migräne, ZNS-Trauma, Hypoglykämie, Asthma, Glaukom, Zytomegalie und zur Behandlung von anderen degenerativen Retinaerkrankungen,

Inkontinenz, Tinnitus, oder zur Behandlung von durch Aminoglycosid-Antibiotika induziertem Verlust des Gehörs.

14. Set (Kit) bestehend aus getrennten Packungen von

5 a) einer wirksamen Menge einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3 und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze, Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen und

 b) einer wirksamen Menge eines weiteren Arzneimittelwirkstoffs.

10

15

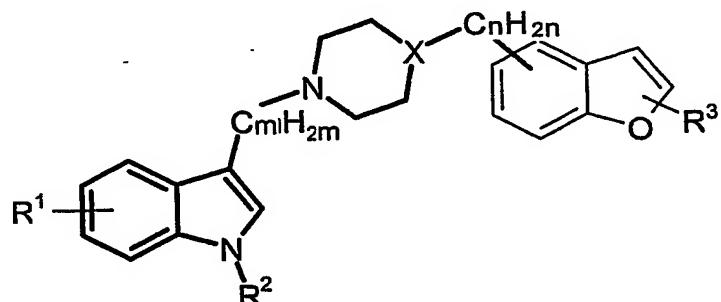
20

25

30

Zusammenfassung

Verbindungen der Formel I, deren Verwendung zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Krankheiten, die mit dem Serotonin-Rezeptor und/oder der Serotonin-Wiederaufnahme in Zusammenhang stehen, insbesondere zur Herstellung eines Medikaments als Anxiolytikum, Antidepressivum, Neuroleptikum und/oder Antihypertonikum und/oder zur positiven Beeinflussung von Zwangsvorhaben (OCD), Schlafstörungen, tardiver Dyskinesien, Lernstörungen, altersabhängiger Erinnerungsstörungen, Essstörungen wie Bulimie oder IBS und/oder Sexualfunktionsstörungen.



15

20

25

30

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.